



Ювенилен назофарингеален ангиофибром – характеристика, диагностика и лечение

Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma – Characteristics, Diagnosis and Treatment

Ст. Йорданов, М. Генадиева, Д. Конов,
И. Станчева, С. Вълчева

УМБАЛ „Ц. Йоанна-ИСУЛ“, ЕАД гр. София, Клиника по УНГ болести,
УМБАЛ „Александровска“, гр. София, Катедра по патология

Yordanov S, Genadieva M, Konov D, Stancheva I, Valcheva S

UMBAL “Tzaritza Ioanna – ISUL” EAD, Sofia, ENT Department
UMBAL “Alexandrovska”, Sofia, Department of Pathology

Резюме

Ювенилният назофарингеален ангиофибром е рядък съдов тумор, срещащ се с честота под 0,5% от всички тумори на главата и шията. Въпреки че е хистологично бенигнен, той притежава локална инвазивност, подобно на злокачествените неоплазми. Лечението до ден-днешен е сериозно предизвикателство, криещо множество рискове от тежки, понякога животозастрашаващи усложнения.

Abstract

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma is a rare high vascular tumor with a frequency of less than 0,5% of all head and neck tumors. Although histologically benign, it possess invasiveness similar to malignant neoplasms. The treatment is still a challenge with risk of sometimes lifethreatening complications.

Ювенилният назофарингеален ангиофибром е рядък съдов тумор, срещащ се с честота под 0,5% от всички тумори на главата и шията. Въпреки че е хистологично бенигнен, той притежава локална инвазивност, подобно на злокачествените неоплазми.

Хипократ описва тумора още през V век пр.н.е., но за първи път терминът ангиофиброма е използван от Friedberg през 1940 г. Други наименования, като назофарингеален фибром, кървящ фибром на подрастващите, фиброангиом също са били използвани. Ювенилният назофарингеален ангиофибром се среща изключително при подрастващи от мъжки пол. Наличието му у лица от женски пол налага генетично тестване. Най-често възниква през второто десетилетие от живота във възрастовия диапазон 7-19 години. Срещата му след 25-годишна възраст е изключение. След тази възраст се наблюдава тенденция за спонтанна регресия на тумора.

Етиология

Предполага се влиянието на хормонални фактори поради изключителното му засягане на подрастващи от мъжки пол. Посредством имунохистохимичен анализ е установено наличие на андрогенни рецептори при над 75% от тези тумори. Тези рецептори присъстват и в съдовете, и в стромата на

тумора. В по-малък брой случаи са наблюдавани прогестеронови рецептори, докато естрогенови не са откривани. Доказано е и наличието на съдов растежен фактор – VEGF, корелиращ с пролиферативния маркер Ki67. Не е установена обаче връзка на стадия на заболяването и неговата агресивност нито с пролиферативния индекс, нито с експресията на VEGF. Смята се, че свръхекспресията на инсулиноподобен растежен фактор II (IGF II) е свързан с тенденция за рецидиви и по-лоша прогноза. Други теории включват десмопластичен отговор на назофарингеалния периост или ембрионални фиброкартилагинозни рестове. Някои автори предполагат произход от нехромафинни паранглиярни клетки на терминални клончета на максиларната артерия. При сравнителен геномен хибридационен анализ на тези тумори се откриват делеции на хромозома 17, включително региони на тумор супресорния ген p53, както и Her-2/нео онкоген. Интересен е фактът, че при пациенти с фамилен аденоматозна полипоза ювенилните ангиофиброми се срещат с 25 пъти по-висока честота. Това предполага участие на мутации на APC гена във възникването на този тумор.

Мястото на възникване остава спорно. Някои автори смятат, че първоначално туморният растеж стартира от горния ръб на foramen sphenopalatinum в мястото на свързване на processus pterygoidus, os palatinum и ala vomeris. Ангиофибромът е с бавен предимно експанзивен растеж, като първоначалното му разпространение включва напред назофаринкса и носната кухина. Постепенно обаче през естествените отвори и чрез деструкция на костните структури туморът ангажира околоносните синуси, fossa pterygopalatina и на по-късен етап – орбитата, fossa infratemporalis и интракраниално към средна черепна ямка и кавернозния синус.

По-големите тумори често са двулобни с формата на дъмбел с една част, изпълваща назофаринкса, и друга във fossa pterygopalatina. Проптоза и атрофия на зрителния нерв настъпват при обхващане от тумора на орбиталните фисури. Екскраниофарингеалните ангиофиброми са изключително редки, като засягат предимно по-възрастни жени, като туморът е по-слабо васкуляризиран и по-малко агресивен от ювенилния назофарингеален ангиофибром.

Клиника

Симптоми

- ♦ Назална обструкция (80-90%) – най-честият симптом, особено в ранен стадий.
- ♦ Епистаксис (40-50%) – в повечето случаи хомолатерален и рецидивиращ; при тежки епистаксиси у подрастващи момчета тази диагноза трябва да бъде изключена.
- ♦ Главоболие (25-30%)
- ♦ Лицев оток (10-18%)
- ♦ Други: хомолатерална ринорея, хипосмия, ринолалия, хомолатерално намаление на слуха, оталгия, оток на небцето, деформация на бузата

Клинични прояви

- ♦ Назална туморна формация
- ♦ Орбитална формация
- ♦ Проптоза
- ♦ Серозен отит със звукопроводно намаление на слуха
- ♦ Зигоматичен оток
- ♦ Тризм, разкриващ разпространение на тумора към инфратемпоралната ямка
- ♦ Зрителни нарушения, дължащи се на компресия на зрителния нерв и очевдигателните нерви

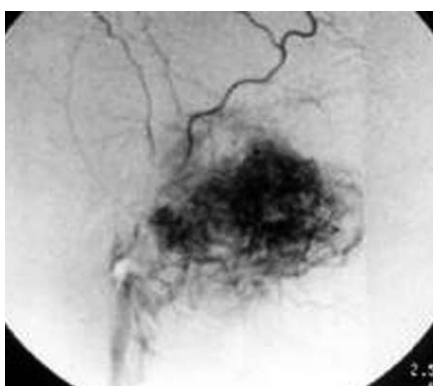
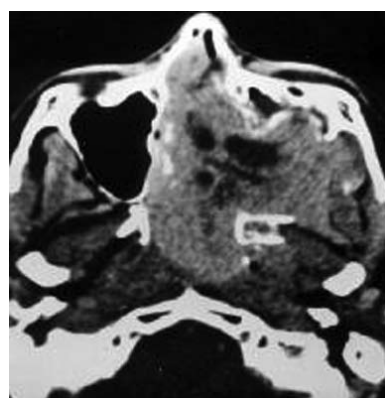
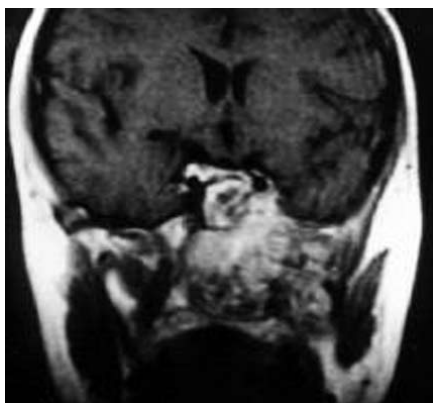
Поради бавния растеж на тумора обикновено диагнозата се поставя най-малко 6 месеца след появата на първите симптоми. При предна риноскопия типично се наблюдава обилие от мукопурулентен ексудат, който възпрепятства визуализирането на тумора. Понякога обаче той може да пролабира дори през ноздрата. Много често се вижда избутване на мекото небце от нарастващата туморна маса. Макроскопски неоплазмата е едролобулирана със сивкав, розов или виолетовочервен цвят, лесно кървяща при допир. Ето защо биопсията при съмнение за ЮАФ е контраиндицирана поради риск от тежки хеморагии.

Образна диагностика: в миналото широко се е използвала профилна рентгенография на главата, при което се наблюдава характерното избутване на задна стена на максиларния синус от назофарингеална туморна формация, разпространяваща се към fossa pterygopalatina. Тази картина, позната като белег на Holman – Miller



се наблюдава и при КАТ. Всъщност последното изследване заедно с ЯМР и ангиографското изследване са в основата на съвременната диагностика. Те позволяват адекватно предоперативно стадиране и избор на хирургичен достъп в зависимост от разпространението на тумора. Ангиографията позволява уточняване на съдовете, които кръвоснабдяват тумора, и позволява извършването на предоперативна емболизация. Тя дава възможност за редуциране и по-добър контрол над оперативното кървене, което е един от основните и понякога животозастрашаващи рискови фактори. В 94% от случаите ангиографията показва като основни хранещи съдове клонове на външната сънна артерия. Най-често това е a. maxillaris interna. A. pha-

ryngea ascendens и a. canalis Vidiani допринасят за кръвоснабдяването. В по-редки случаи се включват клонове на вътрешната сънна артерия, особено при интракраниално разпространение. Предоперативната ангиография и емболизация спомага за диагностиката и подобрява безопасността при оперативното лечение, но сама по себе си крие рискове от някои усложнения, като лека консумативна коагулопатия, транзиторна слепота, инсулт, пареза на ЧМН, лицева болка, парестезии. Поради доброто колатерално кръвоснабдяване компликации, като некрозите на меките тъкани, некроза на носното крило, септална перфорация, некроза на небцето и др. са рядко срещани.



Хистология

Ювенилният назофарингеален ангиофибром е инкапсулиран, изграден от обилие от кръвоносни съдове и съединителнотъканна строма. Съдовете са с много тънки стени, като липсват еластични влакна, а гладкомускулният слой липсва или е непълен. Това ги прави лесно раними и определя тенденцията за рецидивиращи, понякога животозастрашаващи хеморагии. Стромните клетки са с големи ядра, като се разполагат около съдовете. Характерно е обилието от мастоцити и липсата на други инфламаторни клетки. Могат да се наблюдават локализирани зони на миксоматозна дегенерация. При електронна микроскопия стромните клетки са предимно фибробласти, като са позитивни имунохистохимично за виментин. Могат да се срещнат и миофибробласти, позитивни за актин.

Стадиране

1. Класификация по Sessions

- Стадий IA – тумор, ограничен в назофаринкса
- Стадий IB – тумор, ангажиращ назофаринкса и поне един от околоносните синуси
- Стадий IIA – минимално латерално разпространение в птеригомаксиларната ямка
- Стадий IIB – напълно ангажиране на птеригомаксиларната ямка със или без ерозия на орбитални кости
- Стадий IIIA – ерозия на черепната база с минимално интракраниално разпространение
- Стадий IIIB – широко ангажиране на ендокраниума със или без ангажиране на кавернозния синус

2. Класификация по Fish

- Стадий I – тумор, ограничен в назофаринкса, с незначителна костна деструкция или такава, ограничена в само в областта на foramen sphenopalatinum
- Стадий II – тумор, инвазиращ fossa pterygopalatina или максиларния, етмоидалния или сфеноидалния синус
- Стадий III – тумор, инвазиращ инфратемпоралната ямка или орбитата
 - IIIA – без интракраниално разпространение
 - IIIB – с интракраниално екстрадурално (параселарно) разпространение

- Стадий IV – интракраниален интрадурален тумор
- IVA – без инфилтрация на кавернозния синус, питуитарната ямка или хиазмата
- IVB – с инфилтрация на кавернозния синус, питуитарната ямка или хиазмата

3. Класификация на Radkowski

- IA – лимитиран в назофаринкса и носа
- IB – разпространение в един или повече синуси
- IIA – минимално разпространение във fossa pterygopalatina
- IIB – ангажиране на fossa pterygopalatina без обхващане на орбитата
- IIC – разпространение във инфратемпоралната ямка без ангажиране на бузата или птеригоидната пластинка
- IIIA – ерозия на черепната база – средна черепна ямка или птеригоидната пластинка
- IIIB – ерозия на черепната база с интракраниално разпространение със или без обхващане на кавернозния синус

Терапия

Още Хипократ (470-410 г. пр.н.е.) смята, че е отстранил тумор, който той нарича „твърд носен полип“ чрез срединна раздвояваща носа инцизия, който се предполага, че е бил ювенилен назофарингеален ангиофибром. Известният по онова време хирург Liston от University College London е осъществил първата успешна резекция на ангиофибром на 21-годишен мъж от Гибралтар през 1841 г. Туморът е ангажирал бузата и е ерозирал алвеоларния израстък. Отстраняването му е станало чрез тотална максилектомия при това без анестезия. Пациентът е изписан 24 дни след операцията.

Медикаментозна терапия може да се осъществи посредством хормонотерапия. Тя е предложена поради установените андрогенни рецептори, свързани с ЮАФ. Очевидно хормоналната стимулация играе важна роля при туморния растеж. Естрогенът е показал ефект за намаляване растежа и васкуларизацията на тумора, но поради вариабилния отговор, феминизацията и риска от сърдечносъдови компликации не се е утвърдил като терапевтичен избор. Подобен е ефектът и на андрогенния рецепторен блокер флутамид, който би могъл да намери прило-



жение при предоперативната подготовка на болния. Установено е обаче, че този медикамент редуцира туморната маса в до 44% от случаите на начален стадий, а при авансиралите, където е необходим ефикасността му, е едва 7%. Ето защо, поради несигурния резултат и риска от сериозни странични ефекти, хормонотерапията не намира съществено приложение.

Към консервативните методи можем да отнесем лъчетерапията. Тя има доказан ефект в контрола на заболяването, съпоставим с хирургичното лечение. Някои автори съобщават до 80% излекуване. Сериозните странични ефекти обаче, като потенциална канцерогенеза, ретардация на краниофациалния растеж, остеорадионекрози, панхипопитуитаризъм, катаракта, лъчевоиндуцирана кератопатия са довели до използването на този метод само в случаите на иноперабилни и рецидивирани тумори.

Като златен стандарт се приема хирургичното лечение. Предоперативната емболизация на хранещите съдове от външната сънна артерия води до значима редукция на интраоперативната кръвозагуба и води до намаляване риска при резекцията на по-големи тумори. Емболизацията се извършва 24 до 72 часа преди операцията.

Традиционните достъпи са трансорален, фациален и комбинирани краниофациални достъпи. По-детайлно можем да споменем транспалатинален, трансантрален, латерална ринотомия, медиофациална резекция, Le Fort 1 остеотомия, инфратемпорални достъпи. Развитието на ендоскопската синоназална хирургия и възможностите за предоперативна емболизация дават възможност за ендоскопско отстраняване на по-малки тумори стадий I и II по Fish. Достъпът трябва да бъде много внимателно избран и при избор на ендоскопска техника хирургът трябва във всеки един момент да е готов да премине към отворен достъп при необходимост. Трябва да се претеглят плюсовете и минусите на по-травматичните отворени техники и рискът от непълна ексцизия и трудно овладяема хеморагия при ендоскопските техники. Тумори, разпространяващи се към инфратемпоралната ямка, базата и орбитата, не са подходящи за последните.

Ендоскопски ендоназален достъп: предшества се от емболизация. Носната кухина се подготвя с вазоконстрикторен разтвор. Отстранява се

предният полюс на средна конха. Етмоидектомия с отстраняване на медиална стена на максиларния синус. Отстраняване на задна стена на последния, с което се осигурява широк достъп до тумора и контрол върху хранещите съдове. След което дисекцията продължава към сфеноидалния синус, като туморът се обелва каудално. От отворените техники транспалатиналният достъп и латералната ринотомия придобиха широка популярност през последните 20 години, но все още не са изместили медиофациалната резекция като предпочитана техника от повечето хирурзи.

Големите интракраниално инвазиращи ювенилни ангиофиброми се отстраняват от съвместни екипи от неврохирурзи и оториноларинголози.

Компликации:

Най-честата компликация са рецидивите. Предвид характера на тумора тук по-скоро може да говорим за персистенция на заболяването отколкото за рецидив. Подобно усложнение се наблюдава до 25% от случаите, като това е пряко свързано със стадия на заболяването по време на поставяне на диагнозата и опита на хирурга. Установено е, че предоперативната емболизация не снижава честотата на рецидивите. Един сигурен фактор, корелиращ с това усложнение, е възрастта на възникване на заболяването. Колкото по-млад е болният, толкова рискът е по-висок. Необходимо е продължително проследяване на болните. Смята се, че 5-годишен светъл период може да се приеме като излекуване на заболяването.

Сензорен дефицит на инфраорбиталния нерв след медиофациална резекция е друго усложнение, което може да настъпи. Образуването на обилно количество крусти в носната кухина може да се облекчи от редовни назални душове и използването на глюкозно-глицеринови разтвори. Дислокация на булба, офталмоплегия и загуба на зрение при по-обширни резекции и напреднал процес са също потенциални компликации.

Късни и тежки компликации могат да възникнат след лъчетерапия, които засягат до 1/3 от пациентите. Растежна ретардация, панхипопитуитаризъм, катаракта, некроза на темпоралния лоб, кератопатия и кожни, тиреоидни и назофарингеални малигнени неоплазми могат да помрачат добрия резултат от лъчетерапията през първите 10-15 години, а понякога и доста по-късно.

Клинични случаи в клиниката по УНГ-болести УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ София

През последните 2 години сме имали два клинични случая на ювенилен назофарингеален ангиофибром.

1. През март 2011 г. в клиниката е прието момче на 14 години с оплаквания от перманентно запушен нос от около 2 години и чести епистаксиси. През последните 7-8 месеца оплакванията се влошили, като се добавило и главоболие. При първоначалния преглед от УНГ специалист е установена туморна формация в носа вдясно и в назофаринкса, от която е взета биопсия през ноздрата. Започва профузно кървене, което налага плътна тампонада и превеждане на детето в клиниката. От хистологичния резултат е установен ювенилен назофарингеален ангиофибром. От клиничния преглед се установи розово-белезникава туморна формация с разширени кръвоносни съдове по повърхността и участъци на хеморагии, изпълваща назофаринкса и носната кухина вдясно с избутване на септума наляво. Направен бе ЯМР, ангиография и предоперативна емболизация на a. maxillaries interna dex., която е разпозната като основен

хранещ съд. 48 часа по-късно е проведена хирургична интервенция по отстраняването на тумора. Последната се извърши чрез комбиниран транспалатинален и трансмаксиларен достъп. Предварително бе осигурен контрол на големите шийни съдове чрез достъп в областта на каротидния триъгълник. Направи се плътна задна и предна тампонада, която се свали на 72-рия час. Пациентът бе изписан на 10-я ден от операцията и до този момент няма признаци на персистенция на заболяването.

2. През март 2010 г. в клиниката постъпва мъж на 24 години с оплаквания от затруднено носно дишане, главоболие и заглъхване на лявото ухо с давност около 10 месеца. От клиничния статус и направените образни диагностични изследвания е установена туморна формация, изхождаща от латерална стена на епифаринкса вляво и изпълваща го в голяма степен, която навлиза през хоаната, като навлиза и изпълва и ляв максиларен синус с деструкция на медиалната и частично на задната му стена. Туморът бе отстранен след емболизация чрез трансмаксиларен достъп по Денкер. До този момент нямаме данни за персистенция или рецидив на заболяването.

Библиография:

- a. Wu AW, Mowry SE, Vinuela F, Abemayor E, Wang MB. Bilateral vascular supply in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Laryngoscope*. Mar 2011;121(3):639-43
- b. Yi Z, Fang Z, Lin G, Lin C, Xiao W, Li Z, et al. Nasopharyngeal angiofibroma: A concise classification system and appropriate treatment options. *Am J Otolaryngol*. Jan 15 2013
- c. Mattei TA, Nogueira GF, Ramina R. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma with Intracranial Extension. *Otolaryngol Head Neck Surg*. May 13 2011
- d. Chakraborty S, Ghoshal S, Patil VM, Oinam AS, Sharma SC. Conformal radiotherapy in the treatment of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension: an institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1 2011;80(5):1398-404.
- e. Cloutier T, Pons Y, Blancal JP, Sauvaget E, Kania R, Bresson D, et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: does the external approach still make sense?. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Nov 2012;147(5):958-63.
- f. Tang IP, Shashinder S, Gopala Krishnan G, Narayanan P. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma in a tertiary centre: ten-year experience. *Singapore Med J*. Mar 2009;50(3):261-4.
- g. Succo G, Gisolo M, Crosetti E, Bergui M, Danesi G. Spontaneous ICA rupture: A severe late complication after giant nasopharyngeal angiofibroma resection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Jan 8 2013
- h. De Vincentiis M, Gallo A, Minni A, Torri E, Tomassi R, Della Rocca C. [Preoperative embolization in the treatment protocol for rhinopharyngeal angiofibroma: comparison of the effectiveness of various materials]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. Jun 1997;17(3):225-32